

COMMUNICATIONS

La pénicillinémie et son appréciation Considérations générales sur son importance thérapeutique

par H. VELU

Le problème crucial de la pénicillinothérapie réside pour une forme thérapeutique donnée dans la posologie et la durée du traitement pour chaque cas particulier. L'une et l'autre peuvent être déterminées par le praticien d'après la réponse du malade, jugée elle-même par l'observation clinique. Une telle méthode ne va cependant pas sans inconvénient, tout au moins jusqu'au jour où cette posologie est définitivement fixée.

La recherche d'un effet certain implique l'emploi de doses massives, souvent fort onéreuses, qui constituent un gaspillage inutile et, — si l'on en croit H. EAGLE (1) et les observations faites en médecine humaine sur des malades atteints d'endocardite bactérienne subaiguë, — moins actives que la dose optimum.

En dépit des mesures nombreuses de la Pénicillinémie faites chez nos animaux, la posologie est loin d'être fixée de façon aussi précise que chez l'homme. C'est pourquoi nous croyons utile d'exposer comment nous concevons la mesure de la Pénicillinémie et son appréciation et de montrer le bénéfice que le praticien peut en retirer, non pas en ce qui concerne le traitement d'un malade particulier, mais comme règle générale d'intervention.

Tout d'abord, la mesure des concentrations sanguines doit reposer sur une méthode de titrage éprouvée sur les difficultés de laquelle nous avons attiré ailleurs l'attention (2). Nous avons adopté avec quelques modifications la technique de B. SUREAU dont le protocole sera étudié ailleurs en détail (3).

(1) H. EAGLE et A. D. MUSSELMAN. — *J. Exp. Med.*, 1948, **88**, 131.

(2) H. VELU et M^{lle} D. CHABANAS. — *Annales Inst. Past.*, 1948, **75**, 189.

(3) H. PENAU et collab. — *Acad. de Pharmacie*.

Nous croyons devoir mettre en garde contre les méthodes par dilutions successives $1/2$, $1/4$, $1/8$, etc..., surtout les microméthodes, dont les erreurs de gamme sont telles qu'elles enlèvent toute signification, même clinique, aux résultats obtenus. Elles ont conduit certains auteurs à affirmer qu'avec une injection de 300.000 unités de pénicilline soluble en excipient huileux, il était possible d'obtenir chez le cheval à la huitième heure, des concentrations de l'ordre de $0,50 \text{ U/cm}^3$.

Les macrométhodes avec dilutions en série ($9/10$, $8/10$, $7/10$, etc... par ex.) permettent de constater que de telles concentrations sont bien loin d'être atteintes, même au moment de la pointe initiale. Il convient donc de n'accepter qu'avec la plus grande réserve les résultats fournis par des laboratoires n'ayant pas une très grande pratique de ces techniques.

C'est cependant la mesure des concentrations sanguines sur de nombreux sujets qui permet de préciser rapidement la posologie pour une forme thérapeutique donnée.

Ces formes sont nombreuses aujourd'hui.

Les pénicillines solubles en solution aqueuse qui exigent des doses élevées et des injections rapprochées ne répondent guère aux besoins de la clinique vétérinaire, si ce n'est pour des traitements locaux comme celui des mammites. Elles seront heureusement remplacées par les formes retard, susceptibles de donner des concentrations sanguines régulières, de supprimer la répétition trop fréquente des injections, tout en évitant à la fois, chez les petites espèces, les pointes exagérées inutiles ; et, chez les grandes, les trous de la pénicillinémie qui ne sont pas sans risques.

Les pénicillines retard peuvent être classées en deux catégories :

a) Les pénicillines retard à court terme (12 heures au maximum) à base de pénicillines solubles assurent cet effet soit par ralentissement de l'absorption au moyen d'excipients lentement résorbables (gélose, huile, cire, cholestérol, méthylcellulose, phénoxyéthanol, etc...), soit par ralentissement de l'élimination en bloquant l'excrétion rénale avec l'acide para-amino-hippurique, la caronamide, la polyvinylpyrrolidone, etc...

b) Les pénicillines retard à long terme (24 heures et plus) à base de sels insolubles (pénicillines de procaïne, de quinine, de fer, etc...) utilisés soit en excipient huileux, additionné ou non de corps thixotropiques qui assurent la stabilité de la suspension et la liquéfaction du gel par agitation, soit en simple suspension aqueuse.

Par définition même ces formes thérapeutiques sont telles qu'au moment où l'on va pratiquer une nouvelle injection, il existe encore dans l'organisme une certaine quantité de pénicilline non résorbée

ou bloquée dans les tissus. Cette notion est importante ; elle permet de comprendre que si le retard à l'élimination est considérable, il peut y avoir accumulation dans l'organisme, augmentation des concentrations sanguines, et persistance de l'élimination après la cessation du traitement.

Ainsi, avons-nous été amenés à distinguer et à définir (4) :

a) *une pénicillinémie initiale*, consécutive à une injection isolée ; elle permet de préciser l'importance de la pointe initiale, la longueur du retard et le rythme à adopter pour les injections ;

b) *une pénicillinémie d'accumulation*, au cours d'un traitement qui comporte plusieurs injections suivant un rythme donné ; on détermine la concentration sanguine au cours du rythme ou à la fin, au moment de l'injection suivante, ce qui permet de préciser si les taux désirés se maintiennent, s'accroissent ou diminuent, aussi bien pour la pointe que pour la limite ;

c) *une pénicillinémie d'élimination*, après la fin d'une série d'injections ; elle renseigne sur le temps pendant lequel le malade bénéficie encore des effets du traitement ;

d) A ces trois notions, il convient d'en ajouter une quatrième, celle du *coefficient de sécurité* : ce coefficient exprime le pourcentage des sujets qui, pour une dose donnée et pour un retard donné, 12, 24 ou 48 heures, présentent encore la concentration thérapeutique théorique minimum de 0,03 U/cm³ ; calculé sur un nombre suffisant de sujets il fait connaître la limite extrême du rythme à adopter avec la quasi certitude que la concentration thérapeutique minimum sera assurée chez tout malade traité : il traduit en effet la limite extrême inférieure des variations de la concentration sanguine et de la vitesse d'élimination dont les causes n'ont pas encore été élucidées mais dont l'importance est considérable.

Nos mesures de pénicillinémie chez l'animal ne nous permettent pas encore de conclure. Nous y reviendrons plus tard. Un exemple puisé parmi les nombreuses observations que nous avons faites en médecine humaine, nous permettra cependant de préciser ces définitions et la façon d'apprécier une pénicilline-retard.

Prenons le cas du pénicillinate de quinine en suspension huileuse, qui rentre dans la catégorie des pénicillines retard particulièrement indiquées en médecine vétérinaire, en raison de la longueur du rythme des injections : injecté chez l'homme à la dose de 5.000 U/kg. soit 300.000 U/jour chez un sujet moyen, il donne

(4) H. VELU, N. KARATCHENTZEFF, P. DESTOUCHES et M^{me} DECARIS. — *Bull. Acad. Méd.*, 1948, 132, 578. *C. R. Acad. Sciences*, 1949, séance du 20 juin.

les concentrations sanguines moyennes suivantes relevées sur une série de 10 malades :

	I H.	4	8	12	24	36	48	96
Maximum	0.45	0.70	0.42	0.35	0.25	0.09	0.08	0.06
Moyenne	0.34	0.31	0.24	0.16	0.10	0.06	0.05	0.03
Minimum	0.12	0.15	0.12	0.07	0.04	0.03	0.02	0.

Nous voyons de suite :

1° que la pointe se situe en moyenne aux environs de 0,30 U/cm³ de la première à la quatrième heure ;

2° que la concentration thérapeutique théorique minimum de 0,03 U/cm³ se maintient jusqu'à la quatre-vingt-seizième heure en moyenne, mais seulement jusqu'à la trente-sixième heure chez les sujets qui éliminent le plus rapidement.

Nous concluons donc qu'il s'agit d'une pénicilline retard à long terme de 36 heures pour le coefficient de sécurité de 100 % bien que ce retard soit de 96 heures au moins pour le taux thérapeutique moyen de 0,03 U/cm³ mais avec un coefficient de sécurité inférieur à 100. Pour avoir toute sécurité nous renouvellerons donc les injections toutes les 36 heures ; mais, du fait de l'accumulation, ce retard pour 0,03 U/cm³ va augmenter peu à peu jusqu'à ce que l'équilibre s'établisse entre la résorption et l'élimination. Nous avons ainsi constaté qu'avec 500.000 Unités, en suivant le rythme hebdomadaire de 48 — 48 — 72 heures, il était possible de maintenir chez l'homme la concentration sanguine limite entre 0,05 et 0,08 U/cm³.

En résumé, l'étude de la pénicillinémie initiale et de la pénicillinémie d'accumulation permet de déterminer de façon très précise la valeur d'une pénicilline retard, de fixer le coefficient de sécurité et d'indiquer le rythme à adopter pour les injections avec une quasi certitude. Nous espérons pouvoir apporter bientôt les mêmes précisions chez l'animal.